



요로상피암 치료를 위한 항체 약물 접합체 개발 동향

중앙대학교 의과대학 비뇨의학과

최다솜 · 강수정 · 장인호 · 최영욱

The Development of Antibody-Drug Conjugates for Urothelial Carcinoma Treatment

Da Som Choi, Su Jeong Kang, In Ho Chang, Young Wook Choi

Department of Urology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Urothelial cancer is the seventh most common cancer among men worldwide. Bacille de Calmette-Guérin is a type of anticancer immunotherapy that has been used to treat targeted bladder cancer, but the number of patients with treatment-refractory advanced urothelial cancer, patients has been increasing recently. To overcome this, enfortumab vedotin (novel nectin-4 targeting antibody-drug conjugate) known as antibody-drug conjugate (ADC), was approved. We describe the clinical development process of ADC and the potential for future development as a bladder cancer treatment. (Korean J Urol Oncol 2021;19:30-39)

Key Words: Antibody-drug conjugate · HER2 · Immunotherapy · Nectin-4 · Urothelial carcinoma

서 론

지난 수년 동안 암 치료법이 빠르게 발전하여 왔으나 진행성 요로상피암에 대한 치료법은 상대적으로 발전이 더디었으나,¹⁻⁸ 2019년 12월 미식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA)은 fibroblast growth factor receptors (FGFR) 표적 치료제와 5종의 면역관문억제제의 사용 승인과 함께 진행성 요로상피암 치료를 위해 새로운 항체약물중합체 enfortumab vedotin (EV)을 신속 승인하였다. 항체약물중합체는 혈액암과⁹⁻¹¹ 유방암^{12,13}의 치료에 주로 사용되었으나 EV는 항체약물중합체 중 최초로 요로상피암의 치료제로 승인을 획득하였다. EV는 대부분의 요로상피암에서 과발현되는 항원 nectin-4에 직접 결합하는 단 클론 항체와

세포독성 미세소관 억제제인 monomethyl auristatin E이 효소 절단성 링커 통해 연결된 형태의 구조를 가지고 있다.¹⁴ EV는 항암 및 면역치료 불응성 진행성 요로상피암 환자의 일상적 임상 진료의 진입과 새로운 조합을 통해 효능을 향상시키고 초기 치료법으로 전환을 위한 임상시험이 진행 중이다. 이 종설을 통해 요로상피암의 치료제인 EV와 새로운 항체약물중합체의 임상개발과정에 대해 중점을 두어 살펴보고자 한다(Table 1).

요로상피암

요로상피암은 비뇨기계 종양 중 두 번째로 발생하는 악성 종양이며 전 세계적으로 남성암 중 7번째의 발병률을 갖는 것으로 알려져 있다.¹⁵ 대부분의 요로상피암은 방광에서 시작되어 비근침윤성으로 진단된다.¹⁶ 비근침윤성방광암(nonmuscle invasive bladder cancer, NMIBC)은 일반적으로 경요도 방광종양절제술(transurethral removal of bladder tumour)을 시행하거나 방광 내 Bacille de Calmette-Guérin (BCG) 주입술을 시행한다.¹⁷ 대부분의 환자들이 이용가능한 치료법에 반응을 보이

Received January 15, 2021, Accepted January 25, 2021

Corresponding Author: Young Wook Choi

Department of Urology, Chung-Ang University College of Medicine,

84 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

Email: ywchoi81@gmail.com

Tel: +82-2-6299-1785, Fax: +82-2-6294-1406

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6659-3855



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2021 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

Table 1. Molecular characteristics of select novel antibody-drug conjugates

ADC	Target antigen	Chemical linker	Cytotoxic compound	Development status
Enfortumab vedotin	Nectin- 4	Protease-cleavable	MMAE	Approved for mUC
Sadtuzumab govitecan	Trop-2	Acid-labile	SN-38	Phase II in mUC
Trastuzumab deruxtecan	HER2	Protease-cleavable tetra peptide	Deruxtecan	Phase 1 including mUC
RC48	HER2	Cathepsin-cleavable	MMAE	Phase II mUC
Gemtuzumab ozogamicin	CD33	Acid-cleavable hydrazone	Calicheamicin	Approved for AML
Brentuximab vedotin	CD30	Protease-cleavable	MMAE	Approved for lymphoma (HL, ALCL, PTCL)
Inotuzumab ozogamicin	CD22	Acid-cleavable	Calicheamicin	Approved for B-ALL
Polatuzumab vedotin	CD79b	Protease-cleavable	MMAE	Approved for DLBCL
Trastuzumab emtansine	HER2	Noncleavable thioether	Emtansine	Approved for HER2+ breast cancer

ADC: antibody-drug conjugate, MMAE: monomethyl auristatin E, mUC: metastatic urothelial carcinoma, RC48: distamab vedotin, AML: acute myeloid leukemia, HL: Hodgkin lymphoma, ALCL: anaplastic large-cell lymphoma, PTCL: peripheral T-cell lymphoma, B-ALL: B-cell acute lymphoblastic leukemia, DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma.

지만 일부 고위험군 환자들은 국소 재발이 빈번하여 이를 위한 표준 치료법인 근치적방광절제술은¹⁸ 다른 질환으로의 이환, 삶의 질 및 일상생활의 변화를 준다고 보고되고 있다.¹⁹ 비근침윤성방광암은 비뇨종양 외과전문의 영역으로 최근 면역관문억제제치료법을 선제적으로 적용하여 증명함으로써, 2020년 1월 pembrolizumab이 고위험 BCG 불응성 비근침윤성방광암의 치료제로 FDA 승인 받아 수술이 어려운 환자들에게 적용이 가능하게 되었다.

근침윤성방광암(muscle invasive bladder cancer, MIBC)은 원격 전이와 림프절 전이가 상대적으로 높은 비율로 발생하고 있어²⁰⁻²² 근치적방광절제술 후 cisplatin계 항암요법의 시행이 MIBC의 표준 치료법으로 사용되고 있다.²³ 이러한 치료에도 불구하고 수술 후 환자의 절반에서 재발성 전이가 나타나며,^{21,22} 최근 MIBC 환자 절반은 근치적방광절제술을 피하기 위해 최대 경요도절제술 및 화학-방사선 복합 요법인 삼중치료를 시행하고 있으나,²⁴ cisplatin계 항암 약물요법은 신기능 부전, 감각 신경성 청력 손실 또는 말초신경장애를 동반하고 있어, 여전히 많은 환자들이 수술적 치료에 기대고 있다.²⁵

면역관문억제제가 등장 전, 전이성 요로상피암에 백금계 항암제 단독 투여만 한 경우 전체 생존기간 중간 값은 12-16 개월에 불과하였다.²⁶ 백금계 항암요법에 실패한 환자들의 면역관문억제제치료 반응률은 20% 정도로 높지 않지만 소수 집단에서 생존율을 높이는 것으로 확인되었으나,¹⁴ 백금계 항암요법은 6-9개월 동안만 반응이 지속되어, 장기 생존율이 매우 낮다.²⁶ 최근 화학면역 병용요법이 front-line 치료법으로 활발하게 개발 중이지만²⁷ 아직까지 cisplatin계 항암요법이 대부분의 환자에게 표준치료법으로 남아있다. 현

재, PD-L1 발현이 높은 종양을 가진 cisplatin 부적격 환자 또는 carboplatin 부적격 환자만을 대상으로 면역관문억제제 단일요법을 받는 것이 가능하다(pembrolizumab or atezolizumab).²⁸

백금계 항암요법의 후속치료제로 PD-L1 발현과 유·무와 관계없이 5종의 PD-1/L1 항체에 대해 미국에서 치료제로 승인되었다.^{24,7} 2019년 4월 FDA는 FGFR3 또는 FGFR2 유전자의 변이를 갖는 국소 진행성 요로상피암 환자에서 치료를 위해 FGFR 억제제 erdafitinib을 긴급 사용을 승인하였다.⁸ Erdafitinib은 백금기반 항암 및 면역관문억제제에 반응하지 않는 환자 중 FGFR3의 이상이 있는 환자에 국한되어 사용이 허가되었다.

항체 약물 복합체들은 백혈병, 림프종, 유방암과 현재 요로상피암 등 다양한 암으로 사용이 확대되고 있다. 항체 약물복합체 EV는 최근 FDA에 승인되었고, 다른 표적에 대한 항원들이 개발 중이다. 이 종설은 EV와 다른 항체약물중합체(antibody-drug conjugates, ADC)의 임상개발 과정에서 얻어진 전임상 및 임상 data와 요로상피암의 치료에서 ADC의 미래 발전 가능성에 대한 논의에 초점을 두었다.

항체약물중합체

항체약물중합체는 암세포의 표면 항원에 반응하는 항체에 강한 세포독성을 가진 항암 약물이 결합된 구조로 되어 있다. 항체약물중합체는 암세포에 선택적으로 항암 약물을 전달함으로써 적은 용량으로도 유효한 항암효과를 보인다. ADC는 항체, 링커, 항암약물로 구성되어 있다. 최적의 표적 항원은 종양 세포에서만 매우 높게 발현하는 것이며, 표적

항원에의 결합은 ADC의 내포 작용을 촉매시키며 내재화를 유도한다.²⁹ ADC는 이전의 표적치료제와는 다르게, 세포 성장 및 증식에 직접적으로 관여하지 않은 표면 단백질도 표적화하여 항종양 효과를 발휘할 수 있다.³⁰

항체약물복합체의 링커는 항암 약물의 전달 및 항체약물 중합체의 구조적 안정에 중요하며 절단성 및 비절단성으로 분류할 수 있다. 비절단 링커는 일반적으로 체액 내 매우 안정적이며 ADC 구조에서 세포 내 리보솜 분해 후 남아있는 탄두(warhead)와 아미노산 사이에 물리적인 연결을 유지하며 항원을 발현하는 세포들에게 정확하게 전달한다. 이에 비해 절단성 링커는 체액 내에서 불안정하며 작은 분자 세포독성 물질의 표적 항원 발현 유, 무와 관련없이 주변세포들에 영향을 주게 된다.²⁹

ADC에 강력한 독성 물질을 가진 특성으로 링커 화학 및 독성 기술의 발전이 함께 이루어지면서면역항암치료에 매우 중요한 역할을 한다. 기존 화학요법 물질 이용하는 항암 약물은 전신적인 강한 세포 독성 문제와 탐제양의 제한으로 인해 ADC에 적용이 어렵다.^{31,32} 이를 극복하기 위해 가장 이상적인 항암약물은 nM-pM의 농도에서도 IC₅₀을 가져야 하고,³³ 다제 내성 단백질1 (MDR1)에 의한 내성을 회피할 수 있어야 한다.^{34,35}

현재 FDA에 승인된 항체약물중합체는 7종으로, 이중 gemtuzumab ozogamicin이 2000년에 첫번째로 신속 사용이 승인되었다. Gemtuzumab ozogamicin는 CD33 단일 클론 항체에 이중 가닥 DNA 절단을 유도하는 강력한 항암제인 calicheamicin을 hydrazine 링커로 결합된 항체약물중합체로 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia, AML) 환자에게 사용이 승인되었다.³⁶⁻⁴⁰ Brentuximab vedotin은 CD30에 결합하는 ADC로 말초T세포 림프종, 역형성큰세포림프종(anaplastic large-cell lymphoma), 호지킨림프종(Hodgkin's lymphoma)의 치료에 승인되었고, anti-CD30 단 클론 항체에 항 미세소관 항암제인 monomethyl auristatin E (MMAE)가 효소 절단성 링커로 연결된 중합체 구조를 가지고 있다.⁴¹ 초기 임상시험에서 높은 반응율에 기초하여,⁴²⁻⁴⁴ brentuximab vedotin은 2011년 FDA 사용 승인과 더불어 다른 CD30 양성 림프종으로의 사용 확대를 위해 임상시험이 진행 중이다. Inotuzumab ozogamicin은 재발하거나 불응성 B세포 전구 만성림프성백혈병(B-ALL) 치료를 위해 2017년 FDA에서 사용 승인을 받았다.¹¹ 마지막으로 polatuzumab vedotin은 CD79b를 표적으로 하는 ADC로 무작위 임상2상 연구에서 재발하거나 불응성 미만성 거대 B 세포 림프종 치료를 위해 표준치료법인 bendamustine 및 rituximab과의 병용요법을 비교한 결과 반응률의 상승(40% vs. 18%)을 보여 2019년 신속사용이 승인되었다.⁴⁵

T-DM1으로 알려진 trastuzumab emtansine은 단일 클론 HER2 항체 trastuzumab과 미세 소관 세포독성 제제인 maytansine (DM1)이 비절단형 thioether 링커로 결합된 구조로, 전이성 HER 양성 유방암의 보조 요법으로 사용시 생존율을 높이는 것으로 보고되고 있다.^{13,46,47} Trastuzumab deruxtecan (개발명 DS-8201)은 trastuzumab을 기반으로 효소 절단성 펩티드 링커에 부착된 DNA 토포이소머라아제 I 억제제를 종양세포에 전달한다.⁴⁸ Trastuzumab deruxtecan의 안정성과 효과는 전이된 HER2 양성 유방암 환자 및 위암 환자들에 임상1상 시험에서 입증되었다.⁴⁹ HER2-양성 전이성 유방암 환자들을 대상으로 한 임상2상 연구에서 trastuzumab deruxtecan은 61%라는 놀라운 객관적 효과를 보였으며, 이러한 효과는 평균 14.8개월간 유지되었다.^{12,49} 이 보고를 기반으로 2019년 12월에 FDA는 HER 양성 전이성 유방암 환자에 trastuzumab deruxtecan의 신속 사용을 승인하였다.

진행성 요로상피암 치료제로의 항체약물중합체 Enfortumab Vedotin

Nectin은 면역글로블린 유사 단백질의 일종으로 세포간 신호전달과 세포 부착에 관여하고, 세포의 성장, 침윤 그리고 생존과 같이 종양 형성과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며,⁵⁰⁻⁵³ 위,⁵⁴ 유방,⁵⁵ 폐암,⁵⁶ 방광암^{14,57}에서 발현이 높은 것으로 보고 되어있다. EV는 nectin-4 단일 클론 항체에 MMAE가 효소 절단성 링커로 결합된 항체약물 중합체이다. EV-101 연구는 이전의 항암 및 면역관문억제제에 불응을 보인 진행성 요로상피암 환자를 대상으로 한 임상1상 연구이다.⁵⁸ EV를 28일을 주기로 1, 8, 15일에 투여하였으며, 부작용으로 투여가 불가능하거나 암의 진행을 보이기 전까지 지속적으로 1.25 mg/kg의 용량으로 투여하였다. 112명 환자를 대상으로 한 임상연구 결과로 43%의 환자에서 반응을 보였고, 그중 5명의 환자는 완전관해를 보였으며,^{58,59} 치료와 관련된 부작용으로는 말초 감각 신경장애(38%), 피로(53%)와 탈모(46%)가 있었다.

EV-201 연구는 항암 및 면역관문억제제 불응성 진행성 요로상피암 환자를 대상으로 한 2상 임상연구로 항암 및 면역관문억제제 치료에도 진행되는 국소진행 혹은 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 한 코호트 1과 cisplatin 항암치료를 수행할 수 없으며 면역관문억제제 불응성 환자를 대상으로 한 코호트 2로 구성되어 있다(Table 2).⁶⁰ EV는 28일을 주기로 1, 8, 15일에 1.25 mg/kg의 용량으로 투여하였다. 코호트 1은 미국과 일본에서 125명의 환자를 대상으로 연구를 수행하였으며, 90%의 환자에서 다른 장기로의 전이를

Table 2. Clinical data supporting accelerated regulatory approval of enfortumab vedotin in advanced urothelial cancer

Trial	Design	Setting	No. of patients	ORR	Median duration of response	Median progression-free survival	Median overall survival
EV-101	Single-arm phase I	Platinum- and checkpoint blockade- refractory	112	45% (11% CR, phase 34% PR)	7.5 months	6.6 months (estimated)	123 months (estimated)
EV-201 (cohort 1)	Single-arm phase II	Platinum- and checkpoint, blockade- refractory	125	44% (12% CR, 32% PR)	7.6 months	5.8 months (estimated)	11.7 months (estimated)

ORR: objective response rate, CR: complete response, PR: partial response.

보였으며 특히 42%에서는 간으로의 전이를 보였다. 또한 대상환자들은 적어도 3차례 이상의 항암 혹은 면역 치료를 받은 경험이 있었다. 대상 환자들 중 15명(12%)의 환자에서는 완전관해를 포함하여 44%에서 객관적인 반응을 보였으며, 반응기간의 중간값은 7.6개월이었다. 추적 관찰 중간값인 10.2개월에 평가된 무진행생존율은 5.8개월이었다. 부작용으로 피로(50%)와 탈모(49%) 말초신경염(40%)이 있으며 3등급 이상의 부작용은 2%에서 보고되었고, 중성구감소증(8%), 빈혈(7%)이 보고되어 있다. 고혈당의 경우 11% 환자에 보고되었으며 1명의 환자에서 4등급 이상의 고혈당이 보고되었다.

현재 백금계 항암제 불응성 전이성 요로상피암 환자에서 pembrolizumab⁴ 혹은 atezolizumab⁶¹ 무작위 임상3상 연구와 2차 항암제인 docetaxel,⁶² paclitaxel, vinflunine의 반응율은 11%-13% 정도이며 완전관해는 드물게 관찰되었다. 또한 항암 및 면역관문억제제 불응성의 경우 docetaxel의 반응율은 11%로 보고되어 있다. 이러한 결과를 바탕으로 FDA는 항암 및 면역관문억제제 불응성 전이성 요로상피암 환자에서 EV의 신속 사용을 승인하였다.

EV-301 연구는 국제 무작위 배정 임상3상연구로 이전에 백금계 항암 치료 및 면역관문억제제 불응성 국소 진행 혹은 전이성 요로상피암 환자 550명을 대상으로 EV 단일 치료 혹은 docetaxel, paclitaxel 혹은 vinflunine과 병합 요법을 시행할 예정이다(Table 3).^{63,64} EV-103 (NCT03288545) 연구는 pembrolizumab과 EV의 병합요법 임상1b상연구로⁶⁵⁻⁶⁷ 백금계 항암 요법에 불응성을 보이거나 사용이 불가능한 전이성 요로상피암 환자들 대상으로 수행하고 있다. 2020 American Society of Clinical Oncology (ASCO) 비뇨기종양심포지엄에서 보고된 예비 자료는 전이성 요로상피암 환자에서 cisplatin 부적합한 환자들을 위한 최적의 용량으로 EV 1.25 mg/kg에 pembrolizumab (200 mg)이 추가된 것이었으며, 치료 관련된 부작용으로 피로(50%), 탈모(49%), 말

초 신경염(53%)으로 EV 단일 치료와 비슷하였다. 4명(9%)의 환자들에서 말초신경병증이 보고되었으며, 3등급 이상을 보인 환자 2명은 치료를 중단했다. 33명(73.3%)의 환자들에서 객관적인 반응을 보였으며, 93%의 환자들에서는 종양 수축이 관찰되었다. 이러한 결과는 gemcitabine, 백금계항암제, atezolizumab 병합요법의 임상2상연구인 IMvigor130에서 보인 44%의 반응률과 비교 시 상당히 긍정적 결과로 보인다.³⁹ 그러나 반응을 보인 환자들에서 그 지속 간에 대한 추적 관찰이 아직 충분하지 않은 점은 추후 최종 결과를 보아야 할 것으로 생각한다.

Trop-2를 표적으로 하는 항체약물복합체 Sacituzumab Govitecan

Sacituzumab govitecan (SG)은 Trop-2 단일 클론 항체에 irinotecan의 활성 대사 산물 SN-38을 산도 변화에 따라 분리되는 링커로 결합된 항체약물복합체이다.⁶⁸ 세포 영양막에 있는 표면 항원으로 알려진 Trop-2는 세포의 성장과 이동에 관여하는 세포막 관통 칼슘신호전달 당단백질로, 요로상피암을 포함하여 다양한 상피암에서 과발현하는 것으로 알려져 있다.⁶⁹⁻⁷⁶ DNA topoisomerase I 억제제인 irinotecan은 항종양제 활성을 가지고 있다.⁷⁷

SG의 일반적인 치료 부작용으로는 호중구감소증이 있으며 10 mg/kg를 적정용량으로 사용한다.⁷⁸ 2019 ASCO 비뇨기종양심포지엄에서 백금계항암제 불응성 혹은 부적합한 전이성 요로상피암 환자들을 대상으로 SG를 투여한 1, 2상 임상연구가 보고되었는데,⁷⁹ 45명의 환자 중 31.3%에서 객관적인 반응율을 보였다. TROPHY-U-01는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 진행 중인 임상2상 연구로 백금계 항암제와 면역관문억제제 치료에도 진행하는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 한 코호트 1과 백금계항암치료를 수행할 수 없으며 면역관문억제제 불응성 환자를 대상으로 한

Table 3. Ongoing trials of novel antibody-drug conjugates in advanced urothelial cancer

ADC	Trial	Design	Setting	Arm(s)/cohort(s)	Primary endpoint(s)
Nectin-4/ enfortumab vedotin	EV-302 (NCT04223856)	Randomized phase III	Front-line, cisplatin-eligible	(1) EV+Pembro (2) Gem/Cis or Gem/Carbo (3) EV+Pembro+Cis or Carbo	PFS & OS
	EV-201 (cohort 2) (NCT03219333)	Single-arm phase II	Platinum-naive and cisplatin-ineligible	EV monotherapy	ORR
	EV-301 (NCT03474107)	Randomized phase III	Platinum- and checkpoint	(1) EV monotherapy (2) Chemotherapy (docetaxel, blockade-refractory vinflunine, or paclitaxel)	OS
	EV-103 (NCT03288545)	Multicohort phase 1/II	Multiple*	(1) EV monotherapy (2) EV+Pembro (3) EV+Pembro+(Cis or Carbo) (4) EV+Cis (5) EV+Carbo (6) EV+Gem	Safety & ORR
Trop-2/ sacituzumab govitecan	MORPHEUS mUC (NCT03869190)	Multicohort phase 1/II	Platinum-refractory	Atezo+EV	ORR
	TROPHY-U-01 (NCT03547973)	Single-arm multicohort phase II	Checkpoint blockade refractory and platinum-refractory or ineligible	Sacituzumab govitecan	ORR
Her-2	NCT03523572	Multicohort phase 1b	Platinum-refractory	Trastuzumab deruxtecan+Nivo	Safety & ORR
	NCT04073602	Single arm phase II	Chemotherapy- refractory	RC48-ADC monotherapy	ORR

EV: enfortumab vedotin, Pembro: pembrolizumab, Gem: gemcitabine, Cis: cisplatin, Carbo: carboplatin, Atezo: atezolizumab, RC48: disitamab vedotin, ADC: antibody-drug conjugate, PFS: progression-free survival, OS: overall survival, ORR: objective response rate, MIBC: muscle invasive bladder cancer, pCR: pathologic complete response.

*Two cohorts of MIBC will assess pCR rate.

코호트 2로 구성되어 있다. 코호트 1에서 35명이 참여하였고, 29%의 환자에서 객관적인 반응률을 보였고, 그중 2%는 완전관해를 보였으며, 치료와 관련된 부작용으로는 열성중성구 감소가 66% (그중 26%는 중성구 감소증 등급 4)가 있으며 9명은 성장 인자를 투여 받았다. 또 다른 흔한 부작용들은 탈모(74%), 설사(57%)가 있었다.

전이성 요로상피암을 표적으로 하는 HER2 항체약물중합체

HER2 (인간 상피 세포 증식 인자 수용체 2)는 타이로신 인산화효소 수용체의 ErbB 단백질 그룹에속해 있으며, 미토젠이 활성화 단백질 키나아제 신호 경로의 활성화를 통해 암 세포의 성장과 침윤을 조절하는 것으로 알려져 있다. HER2는 유방암⁸⁰과 위암⁸¹의 훌륭한 표적이지만 요로상피암을 위한 HER2 표적 치료에 대해서는 FDA 승인이 이루어지지 않았다. 하지만 유전자검사^{82,83} 및 면역화학염색⁸⁴에서 HER2

유전자의 돌연변이 및 과발현이 요로상피암에서 관찰되고 있고, 특히 방광암의 경우 위암 및 유방암과 함께 HER2 면역염색에서 발현이 높게 관찰되었다. 유방암에서의 효과와는 다르게 HER2 억제제들은 mUC에서 효과를 보여주지 못하였으나, HER2를 표적으로 하는 항체약물중합체들이 개발되고 있다.⁸⁵⁻⁸⁸

2018년 ASCO 비뇨기종양 심포지엄에서 새로운 HER2를 표적으로 하는 새로운 항체약물중합체 RC48에 대한 연구가 보고되었는데, HER2를 과발현하는 전이성 요로상피암 환자 24명 중 33.3%가 객관적 반응률을 보였고 이중 절반의 환자에서 부분관해가 있었다고 보고하였다. 치료과정에서의 부작용으로는 간기능이상(50%), 호중구 감소증(33%, 3등급 이상은 10%), 말초신경병증(23%) 등이 관찰되었으며, 2주마다 2.0 mg/kg를 투여하였다.⁸⁸ 전이성 요로상피암 치료 효과를 보기 위한 RC48의 임상2상시험이 진행 중이다.

비근침윤성방광암에 대한 방광 내 항체중합약물요법

최근 몇 년 동안 요로상피암에 대한 치료제 개발이 전이성 요로상피암에 집중되었으나, 최근 진행의 위험성이 큰 BCG 불응성 비근침윤성방광암에 대해 전신 pembrolizumab 요법이 FDA 승인을 받았다. NMIBC에 대한 항체약물중합체 oportuzumab monatox (OM) 방광 내 주입 요법이 임상 연구를 시행 중이다.

OM은 EpCAM에 대한 단일클론 항체 싱글체인(scFv)에 녹농균 외독소 A가 결합된 유사 항체약물중합체이다.^{89,90} EpCAM은 요로상피암을 포함하여 다양한 암종에서 과발현하는 세포막관통 당단백질이다.⁹¹ BCG 불응성 비근침윤성방광암 환자 63명을 대상으로 한 OM 방광 내 주입요법 임상1상시험⁹²에서 주입 12주까지 39%의 환자에서 요세포검사 및 방광경검사상 방광암의 재발이 관찰되지 않았다. BCG-치료 불응성 요로상피암 환자를 대상으로 한 OM의 효능 평가 임상2상 연구는⁹³ 매주 1번씩 6주간 주입하는 코호트 1과 매주 2번씩 6주간 주입하는 코호트 2로 나누어 진행되었다. 45명의 환자들 중 20명(44%)은 완전관해가 관찰되었고, 이는 BCG 불응성 비근침윤성방광암 환자에서 전신 면역관문억제제요법의 효과와 비교 시에 고무적인 결과를 보였다. 하지만 18-25개월까지의 관찰에서 무재발이 단지 16%에서만 관찰되었으며 코호트 1 및 2의 재발의 중앙값은 274일과 408일이었다. 현재 면역관문억제제인 durvalumab (NCT03258593)과의 병용요법에 대한 임상1상연구가 진행 중이다.

결 론

항체약물중합체는 백혈병, 림프종, 유방암, 요로상피암 등 다양한 암에 걸쳐 효능을 입증하기 시작한 신개념의 치료제로 부상하고 있다. EV는 Nectin-4을 타겟으로 하는 항체약물중합체로 임상2상시험에서 관찰된 백금계 항암제 불응성 및 면역관문억제제 불응성 전이성 요로상피암 환자의 높은 반응율을 근거로 최근 FDA에서 신속사용 승인을 받았다. 무작위배정 임상3상연구와 동시에 EV는 백금계 항암 화학요법과 면역치료요법의 병합요법도 연구되고 있다. EV와 pembrolizumab의 병합요법은 cisplatin 부적합 환자들 사이에 최선의 전이 조건에서 전이성 요로상피암 환자의 73%의 객관적 반응율을 보여주며, 이러한 반응이 대부분은 장기간 지속되는 것으로 확인되었다. 앞으로 진행될 임상시험에서 EV와 면역관문억제제요법 및 백금계항암화학요법의 최적의 병용치료법을 결정할 수 있을 것으로 생각한다.

FDA가 승인한 요로상피암 항체약물중합체로는 EV가 유일하지만, 새로운 항체약물중합체에서도 의미 있는 데이터들이 나오고 있다. SG는 Trop-2 표적으로 하는 항체약물중합체로 cisplatin 부적합 및 면역관문억제제 불응성 환자를 대상으로 한 임상2상연구에서 29%의 반응율을 보였다. 또한, 요로상피암에서 HER2의 과발현이 관찰되었고, 이를 표적으로 하는 항체약물중합체인 RC48이 전이성 요로상피암에서 높은 반응율을 나타내었다 최근 전이성 HER2+ 유방암 치료제로 승인된 항체약물중합체 Trastuzumab deruxtecan과 면역관문억제제 nivolumab의 요로상피암에 대한 병용치료에 대한 임상연구가 진행중이며, 앞으로의 결과가 매우 기대된다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67-76.
2. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
3. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483-92.
4. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.
5. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:51-64.
6. Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial

- carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncol* 2017;3:e172411.
7. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
 8. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48.
 9. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:4854-60.
 10. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:878.
 11. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:740-53.
 12. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-21.
 13. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91.
 14. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab vedotin antibody-drug conjugate targeting nectin-4 is a highly potent therapeutic agent in multiple preclinical cancer models. *Cancer Res* 2016;76:3003-13.
 15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
 16. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447-61.
 17. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9.
 18. van Rhijn BW, Burger M, Lotan Y, Solsona E, Stief CG, Sylvester RJ, et al. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: from epidemiology to treatment strategy. *Eur Urol* 2009;56:430-42.
 19. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol* 2009;55:164-74.
 20. Skinner DG, Lieskovsky G. Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. *J Urol* 1984;131:1069-72.
 21. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66.
 22. Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:76-86.
 23. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. NCCN guidelines insights: bladder cancer, version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:1041-53.
 24. Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, Efsthathiou JA, Lin CC, Zietman AL, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. *Eur Urol* 2013;63:823-9.
 25. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *2011;29:2432-8.*
 26. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8.
 27. Grande E, Galsky M, Arranz Arijia JA, De Santis M, Davis ID, De Giorgi UFF, et al. IMvigor130: efficacy and safety from a phase III study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo plus PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Ann of Oncol* 2019;30:v888-9.
 28. Teo MY, Rosenberg JE. EMA and FDA prune the checkpoint inhibitor treatment landscape. *Nat Rev Urol* 2018;15:596-7.
 29. Diamantis N, Banerji U. Antibody-drug conjugates-an emerging class of cancer treatment. *Br J Cancer* 2016;114:362-7.
 30. Thomas A, Teicher BA, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2016;17:e254-62.

31. Dumontet C, Jordan MA. Microtubule-binding agents: a dynamic field of cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:790-803.
32. Beck A, Goetsch L, Dumontet C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of antibody-drug conjugates. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:315-37.
33. de Goeij BECG, Lambert JM. New developments for antibody-drug conjugate-based therapeutic approaches. *Curr Opin Immunol* 2016;40:14-23.
34. Linenberger ML, Hong T, Flowers D, Sievers EL, Gooley TA, Bennett JM, et al. Multidrug-resistance phenotype and clinical responses to gemtuzumab ozogamicin. *Blood* 2001;98:988-94.
35. Kovtun YV, Audette CA, Mayo MF, Jones GE, Doherty H, Maloney EK, et al. Antibody-maytansinoid conjugates designed to bypass multidrug resistance. *Cancer Res* 2010;70:2528-37.
36. Hamann PR, Hinman LM, Hollander I, Beyer CF, Lindh D, Holcomb R, et al. Gemtuzumab ozogamicin, a potent and selective anti-CD33 antibody-calicheamicin conjugate for treatment of acute myeloid leukemia. *Bioconjug Chem* 2002;13:47-58.
37. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, Estey E, Lowenberg B, Dombret H, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol* 2001;19:3244-54.
38. Petersdorf S, Kopecky K, Stuart R, Larson R, Nevill T, Stenke L, et al. Preliminary Results of Southwest Oncology Group Study S0106: an international intergroup phase 3 randomized trial comparing the addition of gemtuzumab ozogamicin to standard induction therapy versus standard induction therapy followed by a second randomization to post-consolidation gemtuzumab ozogamicin versus no additional therapy for previously untreated acute myeloid leukemia. *Blood* 2009;114:326-7.
39. Amadori S, Suci S, Selleslag D, Aversa F, Gaidano G, Musso M, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial. *J Clin Oncol* 2016;34:972-9.
40. Castaigne S, Pautas C, Terre C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012;379:1508-16.
41. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cervený CG, Chace DF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nat Biotechnol* 2003;21:778-84.
42. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010;363:1812-21.
43. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-9.
44. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2190-6.
45. Sehn LH, Herrera AF, Matasar MJ, Kamdar M, Assouline S, Hertzberg M, et al. Polatumumab vedotin (Pola) plus bendamustine (B) with rituximab (R) or obinutuzumab (G) in relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-Cell Lymphoma (DLBCL): updated results of a phase (Ph) Ib/II study. *Blood* 2018;132(Supplement 1):1683.
46. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008;68:9280-90.
47. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617-28.
48. Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, Yamaguchi J, Ishii C, Harada N, et al. DS-8201a, A novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res* 2016;22:5097-108.
49. Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et al. Safety, pharmacokinetics, and anti-tumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody-drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastro-oesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2017;18:1512-22.
50. Takai Y, Miyoshi J, Ikeda W, Ogita H. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9:603-15.
51. Mandai K, Rikitake Y, Mori M, Takai Y. Nectins and nectin-like molecules in development and disease. *Curr Top Dev Biol* 2015;112:197-231.
52. Takai Y, Ikeda W, Ogita H, Rikitake Y. The immunoglobulin-like cell adhesion molecule nectin and its associated protein afadin. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2008;24:309-42.
53. Mühlebach MD, Mateo M, Sinn PL, Prüfer S, Uhlig KM, Leonard VH, et al. Adherens junction protein nectin-4 is

- the epithelial receptor for measles virus. *Nature* 2011;480:530-3.
54. Zhang Y, Zhang J, Shen Q, Yin W, Huang H, Liu Y, et al. High expression of Nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer. *Oncol Lett* 2018;15:8789-95.
 55. Lattanzio R, Ghasemi R, Brancati F, Sorda RL, Tinari N, Perracchio L, et al. Membranous Nectin-4 expression is a risk factor for distant relapse of T1-T2, N0 luminal-A early breast cancer. *Oncogenesis* 2014;3:e118.
 56. Takano A, Ishikawa N, Nishino R, Masuda K, Yasui W, Inai K, et al. Identification of nectin-4 oncoprotein as a diagnostic and therapeutic target for lung cancer. *Cancer Res* 2009;69:6694-703.
 57. Petrylak DP, Perez RP, Zhang J, Smith DC, Rueth JD, Sridhar SS, et al. A phase I study of enfortumab vedotin (ASG-22CE; ASG-22ME): updated analysis of patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:106.
 58. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, Smith D, Ruether D, Flaig TW, et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38:1041-9.
 59. Rosenberg J, Heath E, Veldhuizen P, Merchan J, Lang J, Ruether J, et al. Anti-tumor activity, safety and pharmacokinetics (PK) of ASG-22CE (ASG-22ME; enfortumab vedotin) in a phase I dose escalation trial in patients (Pts) with metastatic urothelial cancer (mUC). *J Clin Oncol* 2016;34:4533.
 60. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, McGregor BA, Heath EI, Yu EY, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:2592-600.
 61. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748-57.
 62. Drakaki A, Kirby CJ, Van Der Heijden MS, Petrylak DP, Powles T, Chi KN, et al. Docetaxel with or without ramucirumab after immune checkpoint inhibition in platinum-refractory metastatic urothelial carcinoma (mUC): Prespecified subgroup analysis from the phase 3 RANGE trial. *J Clin Oncol* 2018;36:434.
 63. Petrylak DP, Rosenberg J, Duran I, Loriot Y, Sonpavde G, Wu C, et al. 922TiP - EV-301: an open-label, randomized phase III study to evaluate enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *Ann Oncol* 2018;29:viii328.
 64. Petrylak DP, Rosenberg JE, Duran I, Loriot Y, Sonpavde G, Wu C, et al. EV-301: phase III study to evaluate enfortumab vedotin (EV) versus chemotherapy in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). *J Clin Oncol* 2019;37(7_suppl):TPS497.
 65. Hoimes CJ, Petrylak DP, Flaig TW, Carret AS, Melhem-Bertrandt A, Rosenberg JE. EV-103 study: a phase 1b dose-escalation and dose-expansion study of enfortumab vedotin in combination with immune checkpoint inhibitor (CPI) therapy for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(6_suppl):TPS532.
 66. Hoimes CJ, Rosenberg JE, Petrylak DP, Carret A-S, Melhem-Bertrandt A, Flaig TW. EV-103: Enfortumab vedotin plus pembrolizumab and/or chemotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(15_suppl):TPS4593.
 67. Hoimes CJ, Rosenberg JE, Srinivas S, Petrylak DP, Milowsky M, Merchan JR, et al. 901O - EV-103: Initial results of enfortumab vedotin plus pembrolizumab for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2019;30:356.
 68. Goldenberg DM, Cardillo TM, Govindan SV, Rossi EA, Sharkey RM. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC). *Oncotarget* 2015;6:22496-512.
 69. Basu A, Goldenberg DM, Stein R. The epithelial/carcinoma antigen EGP-1, recognized by monoclonal antibody RS7-3G11, is phosphorylated on serine 303. *Int J Cancer* 1995;62:472-9.
 70. Cardillo TM, Govindan SV, Sharkey RM, Trisal P, Goldenberg DM. Humanized anti-Trop-2 IgG-SN-38 conjugate for effective treatment of diverse epithelial cancers: preclinical studies in human cancer xenograft models and monkeys. *Clin Cancer Res* 2011;17:3157-69.
 71. Trerotola M, Cantanelli P, Guerra E, Tripaldi R, Aloisi AL, Bonasera V, et al. Upregulation of Trop-2 quantitatively stimulates human cancer growth. *Oncogene* 2013;32:222-33.
 72. Bignotti E, Todeschini P, Calza S, Falchetti M, Ravanini M, Tassi RA, et al. Trop-2 overexpression as an independent marker for poor overall survival in ovarian carcinoma patients. *Eur J Cancer* 2010;46:944-53.
 73. Fang YJ, Lu ZH, Wang GQ, Pan ZZ, Zhou ZW, Yun JP, et al. Elevated expressions of MMP7, TROP2, and survivin are associated with survival, disease recurrence, and liver metastasis of colon cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:875-84.
 74. Fong D, Spizzo G, Gostner JM, Gastl G, Moser P, Krammel C, et al. TROP2: a novel prognostic marker in

- squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Mod Pathol* 2008;21:186-91.
75. Faltas B, Goldenberg DM, Ocean AJ, Govindan SV, Wilhelm F, Sharkey RM, et al. Sacituzumab govitecan, a novel antibody-drug conjugate, in patients with metastatic platinum-resistant urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:e75-9.
 76. Avellini C, Licini C, Lazzarini R, Gesuita R, Guerra E, Tossetta G, et al. The trophoblast cell surface antigen 2 and miR-125b axis in urothelial bladder cancer. *Oncotarget* 2017;8:58642-53.
 77. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991;51:4187-91.
 78. Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, Guarino MJ, Picozzi VJ Jr, Vahdat LT, et al. First-in-human trial of a novel anti-trop-2 antibody-SN-38 conjugate, sacituzumab govitecan, for the treatment of diverse metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 2015;21:3870-8.
 79. Tagawa ST, Faltas B, Lam E, Saylor P, Bardia A, Hajdenberg J, et al. 858P - Sacituzumab govitecan (IMMU-132) for patients with pretreated metastatic urothelial cancer (UC): interim results. *Ann Oncol* 2017;28:v301-2.
 80. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
 81. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
 82. Weinstein JN, Akbani R, Broom BM, Wang W, Verhaak RGW, McConkey D, et al. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-22.
 83. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell* 2017;171:540-56.
 84. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017;23:703-13.
 85. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM. HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer* 2004;5:63-9.
 86. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, Dunn RL, Vaishampayan U, Lara PN Jr, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2218-24.
 87. Oudard S, Culine S, Vano Y, Goldwasser F, Théodore C, Nguyen T, et al. Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine+platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. *Eur J Cancer* 2015;51:45-54.
 88. Mass RD, Press MF, Anderson S, Cobleigh MA, Vogel CL, Dybdal N, et al. Evaluation of clinical outcomes according to HER2 detection by fluorescence in situ hybridization in women with metastatic breast cancer treated with trastuzumab. *Clin Breast Cancer* 2005;6:240-6.
 89. Di Paolo C, Willuda J, Kubetzko S, Lauffer I, Tschudi D, Waibel R, et al. A recombinant immunotoxin derived from a humanized epithelial cell adhesion molecule-specific single-chain antibody fragment has potent and selective anti-tumor activity. *Clin Cancer Res* 2003;9:2837-48.
 90. Kreitman RJ. Immunotoxins for targeted cancer therapy. *AAPS J* 2006;8:E532-51.
 91. Went PTH, Lugli A, Meier S, Bundi M, Mirlacher M, Sauter G, et al. Frequent EpCam protein expression in human carcinomas. *Human Pathology* 2004;35:122-8.
 92. Kowalski M, Entwistle J, Cizeau J, Niforos D, Loewen S, Chapman W, et al. A phase I study of an intravesically administered immunotoxin targeting EpCAM for the treatment of nonmuscle-invasive bladder cancer in BCGrefractory and BCG-intolerant patients. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:313-20.
 93. Kowalski M, Guindon J, Brazas L, Moore C, Entwistle J, Cizeau J, et al. A phase II study of oportuzumab monatox: an immunotoxin therapy for patients with noninvasive urothelial carcinoma in situ previously treated with bacillus calmette-guérin. *J Urol* 2012;188:1712-8.